



30.12.05

von Kreisler Selting Werner

Patents Trademarks Designs

von Kreisler Selting Werner P.O.BOX 10 22 41 D-50462 Köln

Deutsches Patent- und Markenamt  
Zweibrückenstrasse 12

80331 München

Patentanwälte Patent Attorneys

Dipl.-Chem. Alek von Kreisler  
Dipl.-Ing. Günther Selting  
Dipl.-Chem. Dr. Hans-Karsten Werner  
Dipl.-Chem. Dr. Johann F. Fues  
Dipl.-Ing. Georg Dallmeyer  
Dipl.-Ing. Jochen Hilleringmann  
Dipl.-Chem. Dr. Hans-Peter Jönsson  
Dipl.-Chem. Dr. Hans-Wilhelm Meyers  
Dipl.-Chem. Dr. Thomas Weber  
Dipl.-Chem. Dr. Jörg Helbing  
Dipl.-Ing. Alexander von Kirschbaum  
Dipl.-Chem. Dr. Christoph Schreiber

Einspruch gegen das deutsche Patent DE 103 50 474 B4  
Patentinhaber: Universität Leipzig  
Einsprechende: DIREVO Biotech AG

Namens und im Auftrag der DIREVO Biotech AG, Nattermannallee 1, 50829 Köln, DE wird

29. Dezember 2005

Unser Zeichen:  
053041DE Me-GS/do

hwmeyers@dompatent.de  
Telefondurchwahl - 214

### EINSPRUCH

eingelegt gegen das deutsche Patent DE 103 50 474 B4 der  
Universität Leipzig.

Es wird beantragt, das Patent in vollem Umfang zu widerrufen.  
Der Einspruch wird damit begründet, dass der Gegenstand des Patents nach § 21, Absatz 1, Nr. 1 in Verbindung mit §§ 3 und 4 PatG nicht neu ist und nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Hilfsweise wird eine mündliche Verhandlung beantragt.

Die amtliche Gebühr in Höhe von € 200,- wird gemäß der  
beiliegenden Einzugsermächtigung entrichtet.

### Vorab per Fax

Deichmannhaus am Dom  
Bahnhofsvorplatz 1  
D-50667 Köln

Telefon +49 (221) 9 16 52-0  
Telefax +49 (221) 13 42 97

mail@dompatent.de  
www.dompatent.de

Best Available Copy

30.12.03

- 2 -

Der Einspruch wird auf folgende Unterlagen gestützt:

D1: WO 92/18645 A1

D2: Dissertation von Marc Struhalla "Veränderung der Substratspezifität von Ribonuklease T1 und Einsatz des Enzyms in Immuntoxinen", 2003, Universität Hamburg, Hamburg, XP002325208

D3: WO 01/12791 A1

/4

D4: Bernd Hubner et al. "Modification of Ribonuclease T1 Specificity by Random Mutagenesis of the Substrate Binding Segment", Biochemistry 1999, Vol. 38, Nr. 4, Seiten 1371 – 1376

D5: Dissertation von Kerstin Korn "Aktivitätsnachweis Ribonuclease-präsentierender Phagen mittels Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie (FCS)", 2000, Universität Leipzig, Leipzig, H2000CR 191

D6: A. Koltermann und U.Kettling. "Principles and Methods of Evolutionary Biotechnology", Biophysical Chemistry 1997, Vol. 66, Seiten: 159-177

D7: U. Kettling, A. Koltermann und M. Eigen. "Evolutionary Biotechnology - Reflections and Perspectives", Current Topics in Microbiology and Immunology 1999, Vol. 243, Seiten: 173-186

D8: Dissertation von A. Schober "Strategien einer evolutiven Biotechnologie", 1994, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig

D9: A. Schober, R. Gunther, U. Tangen, G. Goldmann, T. Ederhof, A. Koltermann, A. Wienecke, A. Schwienhorst und M. Eigen. "High throughput

screening by multichannel glass fiber fluorimetry", Review of Scientific Instruments 1997, Vol. 68, Seiten: 2187-2194

D10: G. Strunk und T. Ederhof. "Machines for automated evolution experiments in vitro based on the serial-transfer concept", Biophysical Chemistry 1997, Vol. 66, Seiten: 193-202

### Merkmalsanalyse:

Der Anspruch 1 weist die folgenden Merkmale auf:

1.1.1 Verfahren zur Selektion von Biomolekülen

1.1.2 aus Varianten-Bibliotheken von Biomolekülen umfassend die Schritte:

1.2.1 a) Herstellung einer Varianten-Bibliothek,

1.2.2 bestehend aus einer Anzahl ( $B_0$ ) von Varianten,

1.2.3 der für das Biomolekül codierenden Gensequenz, und

1.3.1 b) Aufteilung der Variantenbibliothek in eine Anzahl von Kompartimenten ( $W_0$ ),

1.3.2 die mindestens um einen Faktor 10 kleiner ist als die Anzahl ( $B_0$ ) der in der Varianten-Bibliothek enthaltenen Varianten,

1.3.3 wobei jedes Kompartiment eine Teilbibliothek enthält, die  $K_0 = B_0/W_0$  Varianten enthält,

- 1.4.1 c) Vervielfältigung der Teilbibliothek in den Kompartimenten bis zu einer Individuen-Anzahl  $V_0(x)$  zum Zeitpunkt  $x$  pro Kompartiment,
- 1.4.2 wobei die Individuen-Anzahl  $V_0(x)$  dividiert durch die Klonanzahl pro Kompartiment  $K_0$  den Vervielfältigungsfaktor  $F_0(x)$  pro Klon ergibt,
- 1.4.3 Produktion von Biomolekülen in den Kompartimenten
- 1.4.4 und Test der in den einzelnen Kompartimenten erhaltenen Biomoleküle auf eine bestimmte Eigenschaft (Phänotyp),
- 1.4.5 wobei aus dem beobachteten Phänotyp keine direkten Rückschlüsse auf den Genotyp möglich sind,
- 1.5.1 d) Auswahl mindestens eines Kompartiments, in dem Biomoleküle enthalten sind, welche die gewünschte Eigenschaft erfüllen,
- 1.6.1 e) Aufteilung der in dem ausgewählten Kompartiment enthaltenen Teilbibliothek in weitere Kompartimente,
- 1.6.2 Verdünnung der Teilbibliothek anhand des Faktors  $F_0(x)$ , so dass in einem gegebenen Volumen jeder in dem Kompartiment enthaltene Klon statistisch bis zu einer Anzahl  $X < W_0$  vorkommt.
- 1.6.3 Dieses Volumen wird auf neue Kompartimente der Anzahl  $W$  1 aufgeteilt, wobei die neue Klonanzahl pro Kompartiment  $K_1 = XK_0/W_1$ , beträgt,
- 1.7.1 f)  $n$ -faches Wiederholen der Schritte c.) bis e.) bis in jedem Kompartiment nur noch maximal eine Variante ( $K_n \leq 1$ ) der für das Biomolekül codierenden Gensequenz enthalten ist.

Der Einspruch wird im Folgenden begründet:

### 1.) Mangelnde Neuheit

Der Gegenstand des Anspruchs 1 der angegriffenen Patentschrift wird neuheits-schädlich von D1 getroffen, da alle technischen Merkmale dort offenbart sind.

Ersichtlich betrifft D1 auch ein Verfahren zur Selektion von Biomolekülen gemäß Merkmal 1.1.1. Dieses wird bereits deutlich durch den letzten Absatz des An-spruchs 1 in D1. Dort ist beschrieben, dass bei dem Verfahren zur Herstellung von neuen Biopolymeren am Schluss ein Selektionssystem Nukleinsäuresequen-zen selbst oder deren Translationsprodukt (Phänotyp) selektiert.

Die nach D1 selektierten Biomoleküle stammen aus Varianten-Bibliotheken von Biomolekülen, womit auch Merkmal 1.1.2 vorweggenommen ist. Dies ergibt sich aus D1 beispielsweise auf Seite 9, Zeile 10 von unten. Dort heißt es, dass Biomo-leküle, nämlich Proteine, Ziele einer Selektion aus vielen Molekülen (Bibliothek) sind.

Auch D1 geht zunächst von der Herstellung einer Varianten-Bibliothek bestehend aus einer Anzahl von Varianten der für das Biomolekül kodierenden Gensequen-zen aus, so dass die Merkmalsgruppe 1.2 insgesamt vorweggenommen ist. Im Einzelnen ergibt sich für das Merkmal 1.2.1 die entsprechende Offenbarung in D1 auf Seite 5, Absätze 1 und 5 sowie Seite 6, Absatz 3 (Varianten). Merkmal 1.2.2 ergibt sich insbesondere aus Figur 1. Figur 1 aus D1 zeigt in Form einer Tabelle 3 Spalten: 1. Spalte: Anzahl der Reaktionsgefäße (RG), 2. Spalte: Multiplizität der Varianten, und 3. Spalte: Amplifikation/Verdünnung. In der ersten Zeile der Ta-belle ist angegeben, dass es sich um ein initiales Variantenspektrum handelt, von dem das in D1 geschilderte Verfahren ausgeht. In dem Reaktionsgefäß des initia-len Variantenspektrums befinden sich  $10^9$  Varianten, was der Anzahl der unter-schiedlichen Genotypen entspricht. Damit ist diese Zahl  $10^9$  äquivalent mit der

Angabe  $B_0$  gemäß angegriffener Patentschrift. Die Anzahl der unterschiedlichen Genotypen gemäß Figur 1, die der Einfachheit halber hier noch einmal als Kopie beigefügt wird, entspricht auch der Anzahl an Varianten der für das Biomolekül kodierenden Gensequenz. Dies ergibt sich neben dem allgemeinen Verständnis der Lehre gemäß D1 insbesondere aus Seite 5, 2. Absatz von unten, wobei die Mutagenese zur Generierung des initialen Variantenspektrums durch Replikation im Bereich der Fehlerschwelle des Replikationsenzym/Enzymsystems erfolgt, woraus sich unmittelbar ergibt, dass die Varianten der Varianten-Bibliothek aus der für das interessierende Biomolekül kodierenden Gensequenz bestehen (Merkmal 1.2.3).

Auch die Merkmalsgruppe 1.3 ergibt sich zwanglos aus D1.

So wird auf Seite 6, 3. Absatz bereits die Aufteilung der Varianten-Bibliothek in eine Anzahl von Kompartimenten offenbart, so dass Merkmal 1.3.1 sich aus dieser Stelle bereits ergibt. Die Merkmale 1.3.2 und 1.3.3 ergeben sich aus Figur 1. Zum besseren Verständnis ist die Tabelle gemäß Figur 1 um eine Spalte zu ergänzen. In dieser Spalte ist die Anzahl der Individuen pro Kompartiment angegeben, die sich aus dem Reaktionsansatz errechnet. Ausgehend von dem initialen Variantenspektrum sind gemäß dem Beispiel dieser Tabelle, ausgehend von  $10^9$ , entsprechend  $B_0$  der angegriffenen Patentschrift, unterschiedlichen Genotypen auch  $10^9$  Individuen pro Kompartiment anzusetzen (es wird von einem Anfangs-Kompartiment ausgegangen, in dem sich das gesamte initiale Variantenspektrum befindet und in dem jede Variante einmalig, d.h. als eine Kopie vorliegt). Nun wird das initiale Variantenspektrum gemäß dem Beispiel der Figur 1 auf 1.000 Kompartimente aufgeteilt (2. Zeile der Tabelle, "Verteilung"). Dies führt zu einer Multiplizität der Varianten von  $10^6$  pro Kompartiment (Anzahl unterschiedlicher Genotypen). Mithin befinden sich in jedem Kompartiment auch  $10^6$  Individuen, die ja Träger der unterschiedlichen Genotypen sind. Im Übrigen entsprechen die 1.000 Reaktionsgefäße der ersten Verteilung dem Parameter  $W_0$  gemäß angegriffener Patentschrift. Was unmittelbar einleuchtend ist und sich aus der Tabelle der

D1 ergibt, ist im konkreten Fall die Aufteilung auf  $10^3$  Kompartimente (also mindestens um einen Faktor 10 kleiner als  $B_0$ ), so dass sich hier bereits das Merkmal 1.3.2 der angegriffenen Patentschrift ergibt.

Das Merkmal gemäß 1.3.3 ist ein Scheinmerkmal, da die Formel  $K_0 = B_0 / W_0$  sich als Algorithmus des vorher genannten zwanglos ergibt. Jedes Kompartiment enthält nach der Aufteilung natürlich so viele Varianten wie sie als Quotient aus den initialen Varianten geteilt durch die Aufteilungskompartimente ergeben. Dies liegt auf der Hand und bedarf keiner näheren Erläuterung.

Auch die Merkmalsgruppe 1.4 ergibt sich bereits aus D1, insbesondere aus Figur 1 und dazugehörigen erläuternden Stellen in der Beschreibung. Im Einzelnen ergibt sich 1.4.1 aus Figur 1 in Verbindung mit Seite 12 oben. Die Vervielfältigung gemäß angegriffener Patentschrift entspricht dem Ausdruck "Verstärkung" oder auch „Amplifikation“ in D1, d.h. der Zeile 3 der Tabelle bzw. Seite 12, Zeile 2. In dem Beispiel gemäß Tabelle aus D1 wird angenommen, dass eine  $10^6$ -fache Verstärkung erfolgt. Auch die Individuen-Anzahl  $V_0(x)$  pro Kompartiment gemäß Merkmal 1.4.1 ergibt sich aus einfachen arithmetischen Überlegungen und ist aus der Tabelle 1 für den Fachmann ableitbar, d.h. bei einer Verstärkung um  $10^6$  der  $10^6$  Varianten pro Kompartiment ergibt sich eine Anzahl an Individuen pro Kompartiment ( $V_0(x)$ ) oder auch Summe aller Kopien aller Varianten pro Kompartiment von  $10^{12}$ . Gemäß Figur 1 kommt der Fachmann so auf einen Vervielfältigungsfaktor ( $F_0$ ) von  $10^6$ , womit sich auch das formelmäßige Scheinmerkmal 1.4.2 der angegriffenen Patentschrift aus Figur 1 der D1 ergibt. D1 offenbart auch die Produktion von Biomolekülen in Kompartimenten. Des weiteren können gemäß D1 in den einzelnen Kompartimenten Phänotyp untersucht werden, ohne dass ein direkter Rückschluss auf den Genotyp möglich ist. Dies ergibt sich beispielsweise aus Seite 7, letzter Absatz, wo es heißt, dass die Selektionierung der Nukleinsäuregemische vorzugsweise an Produkten erfolgt, welche eine direkte Kopplungen von Genotypen und Phänotypen darstellen. Selbstverständlich sind aber auch andere übliche Methoden der Selektionierung möglich (Seite 7, Zeile 8

f. von unten). Daraus ergibt sich für den Fachmann im Umkehrschluss zu der bevorzugten Möglichkeit unmittelbar auch die Möglichkeit der Selektionierung ohne Genotyp/Phänotyp-Kopplung, so dass auch die Merkmale 1.4.3 bis 1.4.5 des angegriffenen Anspruchs 1 von D1 vorweggenommen sind. Wichtig ist einzig und allein, dass die zu einer phänotypisch selektierten Biopolymerengruppe zugehörigen Nukleinsäuresequenz simultan oder nachträglich allein oder im Gemisch zugeordnet werden können (Seite 6/7 Übergang).

Das Merkmal 1.5.1 ergibt sich ebenfalls aus Figur 1 der D1. Im ersten Zyklus wird dieser Schritt nach der Verstärkung und vor der folgenden Verdünnung, die durch Aufteilung herbeigeführt wird, erreicht und als Selektion bezeichnet, wobei eine Selektion nichts anderes als eine Auswahl nach vorangegangener Testung der Biomoleküle auf die gewünschte Eigenschaft ist.

Auch die Merkmalsgruppe 1.6 ergibt sich aus Figur 1 der D1. Hier wird eine  $10^5$ -fache Verdünnung gewählt, so dass sich die nach der Verstärkung auf  $10^{12}$  angewachsene Summe von Individuen auf  $10^7$  Individuen pro Kompartiment bzw.  $10^6$  Varianten pro Kompartiment durch Aufteilung in Reaktionsgefäße verdünnt (Merkmal 1.6.1). Daraus ergeben sich zwangsläufig 10 Kopien jeder Variante pro Kompartiment, entsprechend  $X=10$ . Die zusätzliche Maßgabe im Anspruch 1 der angegriffenen Patentschrift, Merkmal 1.6.2 "so dass in einem gegebenen Volumen jeder in dem Kompartiment enthaltene Klon statistisch bis zu einer Anzahl  $X < W_0$  vorkommt", wird somit durch die Verfahrensschritte Aufteilung und Verdünnung selbsttätig herbeigeführt und ist wiederum kein eigenständiges Merkmal. Damit ergeben sich die Merkmale 1.6.1 und 1.6.2 direkt aus dem Schritt der Verdünnung in Figur 1. Das Merkmal 1.6.3 führt das vorher ausgeführte und aus Figur 1 der D1 Ersichtliche weiter aus, in dem wieder eine Formel zur Berechnung der Multiplizität der Varianten in der Teilbibliothek ( $K_1$ ) als Scheinmerkmal dient, welche dem Fachmann durch einfachste Überlegungen vor dem Hintergrund der vorangegangenen Schritte offensichtlich ist. Demnach ist das Merkmal 1.6.3 mithin ebenfalls neuheitsschädlich vorweggenommen. Das Merkmal 1.7.1



des Anspruchs 1 der angegriffenen Patentschrift ist ebenfalls aus Figur 1 ersichtlich. In der Tabelle sind insgesamt 4 Zyklen angegeben, die letztlich zu einem Selektieren eines einzelnen Klons führen. Im Übrigen ist die zyklische Verfahrensführung auch bereits Gegenstand des Anspruchs 1 der D1.

Aus all dem ergibt sich, dass der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 der angegriffenen Patentschrift durch die Entgegenhaltung D1 vorweggenommen ist. Allein aus diesem Grund ist das Patent zu widerrufen.

## 2.) Mangelnde Patentfähigkeit des Gegenstands der Unteransprüche

Die Unteransprüche sind, sofern sie nicht ebenfalls durch D1 neuheitsschädlich getroffen sind, gekennzeichnet durch Maßnahmen, die im üblichen handwerklichen Können des Durchschnittsfachmanns auf diesem Gebiet liegen, und sind jedenfalls nicht geeignet, eine erfinderische Tätigkeit zu stützen.

Im Einzelnen ist der Gegenstand der Ansprüche 2 ( $B_0=10^9$ ) und 3 ( $W_0=10^3$ ) ebenfalls aus Figur 1 vorweggenommen; der Gegenstand des Anspruchs 4 ist neuheitsschädlich getroffen, siehe hierzu die Diskussion des Merkmals 1.4.3. Die Selektion erfolgt danach unter anderem durch eine Identifizierung des Phänotyps. Diese Selektionierung der Nukleinsäuregemische kann gemäß Seite 7, 3. Absatz der D1 durch direkte Kopplung von Genotypen und Phänotypen erfolgen, die sich in naheliegender Weise dadurch erreichen lässt, dass die Gemische in Organismen überführt und zur Expression gebracht werden. Der Gegenstand des Anspruchs 5 ist durch Figur 1 vorweggenommen, da die Verstärkung um den Faktor  $10^6$  zu einer Vervielfältigung der Individuen pro Kompartiment auf  $10^{12}$  im 1. Zyklus,  $10^{10}$  im 2. Zyklus,  $10^8$  im 3. Zyklus und  $10^6$  im 4. Zyklus führt.

Der Gegenstand des Anspruchs 6 erschöpft sich in der dem Fachmann bekannten Lehre, dass Organismen auch die Produktion von Biomolekülen durchführen. Dies

ist auch in Kombination mit den Merkmalen der vorhergehenden Ansprüche nicht neu.

Die Merkmale des Anspruchs 7 ergeben sich für den Fachmann in naheliegender Weise, da es in seinem Belieben steht, Teilbibliotheken aus den Kompartimenten enthaltend Organismen zu reisolieren. Auch die Produktion von Biomolekülen in zellfreien Systemen ist bekannt, so z.B. auch in D1 wie auf Seite 7, 3. Absatz (Polysomensysteme) beschrieben.

Zum Anspruch 8 ist zu bemerken, dass die Vervielfältigung der Teilbibliotheken in zellfreien Systemen ebenfalls bekannt ist und im Belieben des Fachmanns steht. Die Merkmale der abhängigen Patentansprüche 9 bis 11 sind derartig trivial, dass sie nicht in der Lage sind, dem Gegenstand der in der Patentschrift offenbarten Lehre Patentfähigkeit zu verleihen.

Der Gegenstand des Anspruchs 12 wird bereits durch D1, Seite 8, 1. Absatz neuheitsschädlich getroffen.

### 3.) Weiterer entgegenstehender Stand der Technik

Die D2 legt das in der Patentschrift beanspruchte Verfahren nahe. Dies ergibt sich aus dem internationalen Recherchenbericht zur parallelen internationalen Anmeldung. Der internationale Recherchenbericht wurde veröffentlicht als WO 2005/040376 A3 (Kopie ist beigelegt). Das Europäische Patentamt als Internationale Recherchenbehörde hat die gesamte Dissertation als für den Gegenstand der Ansprüche 1 bis 15 neuheitsschädlich bewertet.

Die D3 wurde vom Europäischen Patentamt als Internationale Recherchenbehörde ebenfalls als hoch relevant für den Gegenstand der Ansprüche 1 bis 9 und 12 bis 14 angesehen. Der Hauptanspruch des angegriffenen Patentes entspricht der Kombination der Ansprüche 1, 3 und 4 gemäß internationaler Anmeldung. Mithin

ist D3 hoch relevant für den Gegenstand des Anspruchs 1 des angegriffenen Patentes. Im Einzelnen ergeben sich die Merkmale des Anspruchs 1 aus D3 beginnend mit Seite 111, letzter Absatz. Zunächst wird die DNA-Shuffling-Methode erwähnt, die zur Generierung einer Variantenbibliothek dient. Dies entspricht der Merkmalsgruppe 1.2. Dass es sich im Übrigen um ein Verfahren zur Selektion von Biomolekülen handelt, ergibt sich aus dem Gesamtzusammenhang der Seiten 111 bis 113. Die Merkmalsgruppe 1.3 ergibt sich daraus, dass die nach der DNA-Shuffling-Methode gewonnenen transformierten E.coli-Zellen in Agarplatten ausplattiert werden. Damit wird eine Aufteilung in unterschiedliche Kompartimente (Petrischalen) vorgenommen. Die solcherart hergestellten Variantenbibliotheken wird dann in dem TIER-1-Assay weiter prozessiert um die Variantenbibliothek auf aktive Klone durch zu mustern (screened). Dazu wird die Variantenbibliothek zunächst auf Agarplatten ausplattiert. Dies entspricht einer Aufteilung der Variantenbibliothek in eine Anzahl von Kompartimenten gemäß Merkmal 1.3.1 des angegriffenen Patentanspruchs. Die Vervielfältigung, die gemäß Merkmalsgruppe 1.4 gefordert wird, unter anderem auch die Produktion von Biomolekülen in den Kompartimenten gemäß Merkmal 1.4.3, wird durch die Inkubation der Platten erreicht; letzteres, insbesondere in Zeile 14 der Seite 112 von D3. Die Merkmalskombination 1.4.4 und 1.4.5 ergibt sich aus dem Assay selbst, da dort auf eine bestimmte Eigenschaft getestet wird, wobei auch keine direkten Rückschlüsse vom Phänotyp auf den Genotyp möglich sind. Die weiteren Schritte gemäß angegriffener Lehre, die Merkmale 1.5 und 1.6, finden sich im weiteren Verlauf des TIER-1-Assays gemäß D3. Positiv farbigen Kolonien werden gepickt und auf 384-Wellplatten verteilt und inkubiert (siehe Zeilen 17, 18 – Seiten 112 der D3). Das Merkmal 1.7.1 (mehrmaliges Wiederholen der vorgenannten Schritte) mag sich zwar in dem TIER-1-Assay nicht ausdrücklich befinden, dieser Schritt ist jedoch insbesondere in Kenntnis der D1 nahegelegt. Mithin beruht der Gegenstand des Anspruchs 1 auch in Kombination von D3 mit D1 nicht auf erfinderischer Tätigkeit. Selbiges gilt für die folgenden Unteransprüche.

30.12.05

- 12 -

D4 betrifft einen evolutiven Ansatz zur Herstellung und Selektion modifizierter Ribonuklease T1. Hier wird ausgehend von einer Mutagenese durch site directed random mutagenesis und verschiedenen Screening-Schritten versucht, RNase T1 zu modifizieren. Insbesondere auf Seite 1373, rechte Spalte, 2. Absatz, 6. Zeile ff wird angeregt, verschiedene Zyklen des Optimierungsverfahrens durchzuführen ("In several rounds of transformation and plating on RNase indicator plates, 180 active variants were detected from a total number of  $1.6 \times 10^6$  independent transformants."). Dies zusammen mit D3 führt ebenfalls zum Naheliegen der durch Anspruch 1 der angegriffenen Patentschrift geschützten Lehre.

Nach all dem ist das Patent im vollen Umfang zu widerrufen und der eingangs gestellte Antrag begründet.

Die Dokumente D5-D10 werden nachgereicht.

Der Patentanwalt



(Dr. Steglich)

Anlagen:

- Einzugsermächtigung
- Doppel (per Bestätigungskopie)
- Dokumente D1 bis D4 (per Bestätigungskopie)
- Figur 1 der D1
- WO 2005/040376 A3 (per Bestätigungskopie)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**